

线粒体融合蛋白 2 与细胞凋亡

吴宗盛 卢中秋 姚咏明

细胞凋亡又称细胞程序性死亡,广泛存在于多细胞生物的各种组织中,是细胞内一个积极主动的程序性生理过程,它对生物体的生长发育至关重要。同时,许多病理过程包括缺血再灌注损伤、坏死、神经系统退行性病变以及病毒损害等都与凋亡密切相关,深入了解细胞凋亡的机制具有重要的临床意义。线粒体的形态和功能对细胞凋亡有重要影响,线粒体融合分裂蛋白是维持和调节线粒体形态及其功能的关键因素;因此,有关线粒体融合分裂蛋白与细胞凋亡的研究日益受到关注,其中线粒体融合蛋白-2(mitofusin-2, Mfn2)作为线粒体融合家族的重要成员之一参与和调控了该过程^[1]。本文拟就 Mfn2 结构、对细胞凋亡的调控及其在疾病治疗中的意义进行综述。

一、Mfn2 的结构特征

2003 年 Santel 等首先明确了 Mfn2 是果蝇 Fzo1 蛋白在人体的同源类似物,参与了哺乳动物的线粒体融合过程,在此之前的两种不同病理条件下的基因表达差异性分析中, Mfn2 因其功能的多样化也曾被命名为线粒体组装调控因子(mitochondrial assembly regulatory factor, MARF)和增生抑制基因(hyperplasia suppressor gene, HSG)^[2]。

人类 Mfn2 基因定位于染色体 1p36.22,其所包含的启动子区域中存在一段可与 p53 基因特异性结合序列^[3]。Mfn2 基因编码了由 757 个氨基酸残基组成的线粒体跨膜蛋白,其氨基末端含有一个由 5 个 G Boxes [G1(103~119 位)、G2(128~133 位)、G3(199~203 位)、G4(257~262 位)、G5(303~309 位)]的 GTP 酶区域,该结构的存在是 Mfn2 发挥线粒体融合功能的重要保障, Ras 结合点(77~92 位)也处于该区域附近。线粒体蛋白酶水解实验证实, Mfn2 是 1

个拥有暴露于胞质氨基末端和羧基末端的完整线粒体外膜蛋白,它两次跨于线粒体外膜的结构基础是因为其拥有 1 个跨膜区(615~648 位氨基酸),该跨膜区包含两段疏水氨基酸残基。跨膜区的两侧各有 1 个卷曲螺旋区域 1/2(coiled-coil 1/2, CC1/2;也称 heptad-repeat domain 1/2, HR1/2),羧基末端的跨膜区和 CC2(693~747 位氨基酸)负责 Mfn2 在线粒体上的定位,648~757 位氨基酸区域的缺失或者替换可导致 Mfn2 只定位于内质网(图 1)。另外,CC2 还介导了 Mfn2 同源和异源多聚体的形成,这对于认识线粒体融合过程十分重要^[4]。

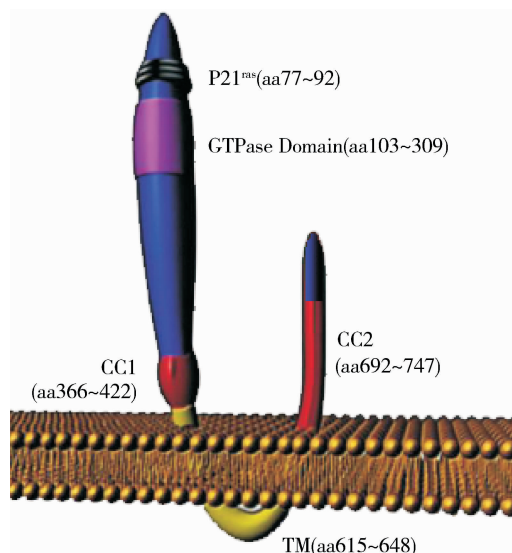


图 1 人类 Mfn2 结构示意图

黑色:p21RAS 共有模体;红色:卷曲螺旋区域 1/2(coiled-coil 1/2, CC1/2);黄色:跨膜区(transmembrane, TM);紫色:GTP 酶结构域

[修改自 Mitofusin 2: A mitochondria-shaping protein with signaling roles beyond fusion, 2008, 10(3): 621-633]

Mfn2 基因在脊椎动物的进化中高度保守,人 Mfn2 分别与大鼠和小鼠 Mfn2 蛋白有 95% 和 94% 的同源性^[2]。据报道,大鼠 Mfn2 第 599~644 位氨基酸序列为穿膜区,去除该区域的蛋白只分布于胞质,进一步分析明确其第 422 位丝氨酸为蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA)磷酸化位点,该位点缺失可导致

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81071593, 81071545)

作者单位:325000 温州医学院附属第一医院急诊中心(吴宗盛、卢中秋);100048 北京,解放军总医院第一附属医院全军烧伤研究所(姚咏明)

通讯作者:卢中秋,电子信箱:lzq640815@163.com;姚咏明,电子信箱:c_ff@sina.com

Mfn2 对血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMC) 增殖抑制功能的丧失, Mfn2 的 PKA 磷酸化位点可能是上游信号通路对其进行功能调节的作用位点^[5]。

二、Mfn2 与细胞凋亡

Mfn2 与细胞凋亡的关系错综复杂, 在不同细胞凋亡过程中所起的作用一直存有争议, 因此, 深入探讨 Mfn2 与凋亡信号通路之间的联系及其机制就显得尤为重要。细胞凋亡由不同信号传导途径所调控, 主要包括 3 条信号通路: ①线粒体通路; ②死亡受体活化通路; ③内质网通路。在哺乳动物细胞中, 线粒体凋亡途径是最普遍的凋亡机制, 线粒体是该通路的核心部分^[1]。Mfn2 凭借其结构和功能上的特征作用于线粒体通路中多个调控位点, 实现对细胞凋亡的调节; 同时, 有证据显示 Mfn2 表达变化影响了内质网的功能, 但 Mfn2 是否在细胞凋亡的内质网通路中发挥效应目前尚不明确^[6]。

1. 融合效应及其调节机制: 在正常细胞中, 线粒体的融合与分裂保持动态平衡, 当这种平衡被打破, 融合不足或者过度融合都会引发线粒体形态的改变进而对其功能造成影响。人为的干扰 Mfn2 表达能够导致线粒体的片段化, 此时细胞对各种凋亡的刺激更加敏感。运用腺病毒载体在多种肿瘤细胞系中过表达 Mfn2, 发现线粒体在核周集聚成簇并且导致了肿瘤细胞的死亡^[7,8]。

细胞受到凋亡刺激时可观察到线粒体片段化现象, 线粒体出现该形态改变与其分裂过度或者融合不足有关。因此, 适当地促进线粒体融合可能会对细胞起到保护作用。Mfn2 的融合效应依赖于其结构中 GTP 酶活性, 其突变体 Mfn2^{RasG12V} 的 GTP 酶活性升高, 可以显著增强融合效率。Neuspiel 等^[9] 发现过表达野生型 Mfn2 及突变体 Mfn2^{RasG12V} 能促进细胞的线粒体融合, 保护线粒体的功能不受自由基损伤。随后该研究组在小脑颗粒神经元中过表达以上两种类型的 Mfn2, 同样观察到线粒体片段化现象减少, 通过抑制细胞色素 C 释放进而保护多种凋亡信号刺激所致神经元损害; 与之相反, 在没有外来刺激的情况下, 下调神经细胞 Mfn2 表达可引起细胞死亡^[10]。新近的资料显示, 细胞在受到冷刺激后出现了适应性 Mfn2 表达上调, 这是其应对冷应激损害时的自我保护机制之一, 采用 siRNA 技术沉默 Mfn2 基因表达则减少 ATP 的产生并促进冷应激诱导的细胞死亡^[11]。该结果同样支持了 Mfn2 融合效应是细胞重要保护机制的

观点。

2. 与 Bcl-2 家族的相互作用: 线粒体外膜的通透化 (mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP) 是导致线粒体跨膜电位丢失和细胞色素 C、Smac/DIABLO、HtrA2/Omi 等促凋亡分子从线粒体内释放入细胞质的主要因素。Bcl-2 家族调控 MOMP 的发生, Bcl-2 家族中的抑制凋亡成员如 Bcl-2、Bcl-xl 维护线粒体的完整性从而阻碍了细胞色素 C 的释放; 反之, 其家族中的 Bax、Bak、Bad 等促凋亡成员则促进了这一过程的发生。释放入细胞质的细胞色素 C 与凋亡蛋白酶活化因子-1 (apoptotic protease activating factor-1, Apaf-1) 和胱天蛋白酶-9 (cysteine aspartic acid specific protease 9, caspase-9) 酶原形成凋亡复合体活化 caspase-3 诱发凋亡, 而 Smac/DIABLO、HtrA2/Omi 则与凋亡抑制蛋白 (inhibitors of apoptosis proteins, IAPs) 相互作用, 减弱 IAPs 对胱天蛋白酶-3 (caspase-3) 的抑制效应, 从而加速凋亡过程的进行 (图 2)^[12]。

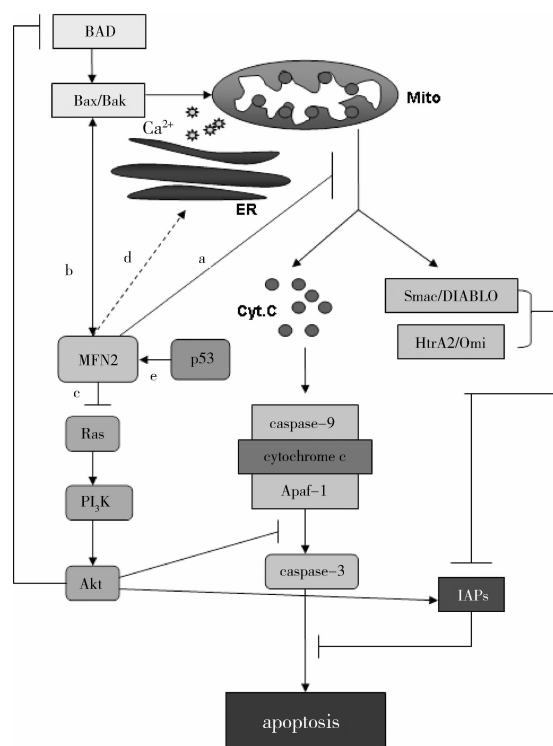


图 2 Mfn2 参与细胞凋亡的机制示意图

ER: 内质网; Mito: 线粒体; Cyt. C: 细胞色素 C; Ca^{2+} : 钙离子; apoptosis: 细胞凋亡; a. Mfn2 依赖其融合功能抑制线粒体内促凋亡物质的释放; b. Mfn2 与 Bcl-2 家族蛋白相互作用; c. Mfn2 抑制 Ras-PI₃K-Akt 信号通路的传导; d. 可能通过调控 ER 与线粒体的连接参与调控凋亡过程; e. p53 基因直接作用于 Mfn2

Karbowski 等^[13]在凋亡过程中观察到 Bax 与 Mfn2 在线粒体融合分裂位点共定位的现象,凋亡时线粒体片段化和 Bax 移动至线粒体外膜上的两个过程几乎同时发生。酵母双杂交分析发现,Mfn2 氨基酸序列的 392~602 位含有 1 个卷曲螺旋的氨基酸序列区域能够与 Bax 产生联系。免疫共沉淀实验证实,Mfn2 可以同 Bcl-2 蛋白在秀丽隐杆线虫的同源物 CED-9 相互作用,组成性激活的 Mfn2 基因能阻碍 Bax 向线粒体转移^[9, 14];沉默 Bax 基因则可逆转 Mfn2 的促凋亡效应,种种迹象表明 Mfn2 是通过与 Bax 作用实现对细胞凋亡的调控。不仅如此,在上述研究基础上,Brooks 等^[15]发现 Bak 在凋亡发生过程中与 Mfn2 分离而与 Mfn1 紧密结合,然而失去 BH3 结构的 Bak 却不能产生该效应,出现这种现象的原因目前仍不明确,但至少我们可以认为 Bax、Bak 同样能够通过 Mfn1/2 来调节线粒体的形态。

依据 Mfn2 与 Bcl-2 族蛋白的相互作用,推断它在线粒体凋亡途径中发挥两方面作用:一方面,Mfn2 与 Bax 结合,通过抑制 Bax 介导的细胞色素 C 释放、降低自由基所致线粒体损伤而抑制凋亡发生;另一方面,Bax、Bak 通过与 Mfn2 作用,干扰线粒体融合过程进而影响线粒体形态,促进了细胞凋亡过程。

3. 与 Ras 信号通路:Ras 是一类小的 GTP 酶,通过其下游信号通路对细胞增殖、分化、衰老、生长等基本生物学过程实现广泛的调控作用。陈光慧等从自发性高血压大鼠主动脉 VSMC 克隆获得 Mfn2 基因,并发现 Mfn2 在结构上具有的 p21^{ras} (N-DVKGYL-SKVRGISEVL-C) 共有模体,能够与 Ras 相互作用,是其直接负向调控因子。研究证实,高表达 Mfn2 可通过抑制 Ras-Raf-ERK 信号通路而显著抑制 VSMCs 的增殖^[2]。那么,Mfn2 抑制细胞增殖的效应是否通过 Ras 下游的其他信号路径影响细胞凋亡呢?许多资料提示,Ras-PI₃K-Akt 通路是调控细胞生存与凋亡最重要的信号通路,Akt(也称 protein kinase B,PKB)可以磷酸化下游的多个与凋亡有关的分子如 Bcl-2 家族、caspase-3 和 caspase-9,从而抑制细胞凋亡;反之,降低 Akt 的磷酸化水平可以诱导细胞凋亡的发生。Guo 等^[16]发现携带大鼠 Mfn2 基因的重组腺病毒(Adv-Mfn2)可以经由 Ras-PI₃K-Akt 通路显著抑制 Akt 磷酸化水平,进而减少 Bcl-2 蛋白表达,增加 Bax 蛋白表达,导致线粒体膜电位下降,激活 caspase-9 最终诱导细胞凋亡(图 2)。进一步分析发现,Mfn2 不仅经由该信号通路诱导了心肌细胞

的凋亡,而且是氧化应激所致心肌细胞凋亡的充分必要条件^[17]。最近,研究人员将大鼠 Mfn2 基因的穿膜区序列去除(tMfn2),使其表达产物更多地游离于细胞质中,其促进 VSMCs 凋亡的作用比正常 Mfn2 更为明显^[5]。

4. 调控内质网与线粒体的连接:内质网(endoplasmic reticulum,ER)是真核细胞中除线粒体之外的另一重要细胞器,在蛋白质的加工与合成,维持细胞内钙离子稳态等过程中发挥不可或缺的作用。新近的研究证实 Mfn2 在内质网上也有分布,并且可以调控内质网的形态以及内质网与线粒体之间的连接。业已明确,内质网释放的钙离子能顺利地被线粒体摄取依赖于线粒体与内质网之间距离及连接的紧密程度,改变两者之间的距离会影响线粒体代谢能力和对 Ca²⁺ 介导细胞凋亡的敏感性。在 Mfn2^{-/-} 的细胞中,ER 和线粒体之间的距离增大,线粒体摄取 Ca²⁺ 能力也受损^[6, 18](图 2)。众所周知,Ca²⁺ 对于线粒体的能量代谢和细胞活力都至关重要,线粒体 Ca²⁺ 摄入的减少可损伤其功能对细胞产生不利影响;此外,过多的 Ca²⁺ 进入细胞质或者内质网 Ca²⁺ 浓度升高同样会诱发细胞凋亡。然而,这些都是人们基于发现 Mfn2 能调控 ER 与线粒体连接后的推测,Ca²⁺ 信号是否参与其中并诱导了细胞凋亡还有待进一步明确。

值得说明的是,Mfn2 参与凋亡的不同机制在结构上和功能上是相互独立的,Mfn2 抑制 Ras 及其下游的信号途径并不依赖其线粒体融合功能,而 Mfn2 调节线粒体和内质网形态及其连接虽然不能缺少结合 Ras 的区域,但并不依赖于 Ras 信号通路的效应^[2, 16, 19]。

既往的研究证据表明,Mfn2 可能还通过其他尚未证实的途径参与了细胞凋亡的过程,如影响线粒体在胞内的分布、与其他融合分裂相关蛋白相互作用等。譬如,有学者在大鼠肝细胞系中观察到 Mfn2 过表达反而抑制了线粒体的融合,众多成碎片状的小线粒体在细胞核周集聚形成紧密的线粒体团簇,此时线粒体功能受损并且向胞质内释放细胞色素 C 引发细胞凋亡,并认为 Mfn2 介导这一过程并不依赖于其结构上 GTP 酶的活性^[20]。需要指出的是,上述的不同机制在细胞内可能同时存在或是相继发生,细胞命运可能取决于其本身的特质和所处环境使哪一种机制发挥主导作用。

三、Mfn2 介导的细胞凋亡与相关疾病

Mfn2 基因是进化高度保守的基因,其编码产物

广泛分布于人体的心、肾、脑、肝、肺等不同组织中,尤以心脏、肾脏和脑组织最为丰富。Mfn2 基因敲除小鼠的胎盘发育受到严重破坏,在妊娠中期发生胚胎死亡,提示 Mfn2 在机体生长发育及生命活动中扮演着十分重要的基础角色,并且在含量高的组织中发挥了特殊作用^[2]。VSMC 异常增殖是动脉粥样硬化、冠状动脉腔内成形术后再狭窄等多种血管增生性疾病的病理基础,通过调控 Mfn2 在 VSMC 中表达能同时抑制血管平滑肌的增殖和促进其凋亡,Mfn2 是治疗该类疾病的重要靶基因^[2,16]。据报道 tMfn2 基因比 Mfn2 基因更有效地抑制 VSMCs 增殖和促进其凋亡^[5]。氧化应激是缺血性心脏病、缺血-再灌注损伤以及心衰等心血管疾病发生的重要机制之一,氧化应激可诱发心肌细胞凋亡,直接导致心脏病理改变和功能障碍。Shen 等^[17]观察到 Mfn2 表达上调是氧化应激介导心肌细胞凋亡所必需的,这样,下调 Mfn2 的表达有望成为治疗该类疾病的潜在手段。

除此之外,近年来的研究提示 Mfn2 与肿瘤细胞凋亡密切相关。事实上,早在发现 Mfn2 对 VSMCs 增殖具有抑制效应时,人们开始探索 Mfn2 对肿瘤细胞是否有类似的作用^[2]。前已述及,Mfn2 基因位于人类染色体 1p36.22,而在 1 号染色体短臂第 3 区 6 号带区域已发现了多个肿瘤抑制基因。免疫组化和原位杂交分析证实,Mfn2 在肿瘤组织(51.51%)中阳性率低于正常组织(68.96%),提示 Mfn2 表达异常或功能缺失可能是肿瘤发生的重要原因^[8]。

Jin 等^[21]根据 Mfn2 在患者膀胱癌组织中的低表达,推测并证实了 Mfn2 在膀胱癌细胞系中有明显的抗增殖和促凋亡效应,提高 Mfn2 表达水平可导致细胞生长停滞,增加活化 caspase-3 产生和 DNA 修复酶[poly(ADP-ribose) polymerase, PARP]裂解,促进癌细胞的凋亡。据报道,重组腺病毒载体过表达 Mfn2 能促进肝癌细胞、Hela 细胞、HT-29、MCF-7 等多种肿瘤细胞系的凋亡,并在体内及离体的裸鼠成瘤实验得到验证。在探讨 Mfn2 抑制肝癌细胞效应时观察到,大多数肝癌细胞的细胞周期停滞在 G₀/G₁ 期,细胞周期素依赖蛋白激酶抑制蛋白(cyclin-dependent kinase inhibitors,CKIs)表达增加的同时减少了增殖细胞核抗原表达。令人兴奋的是,Mfn2 还使肿瘤细胞对化疗和放疗更加敏感,且效应强于目前公认的抑癌基因 p53^[8,22]。近年来有人在对 Mfn2 基因启动子进行分析后证明,p53 基因能与该区域某段序列相结合,Mfn2 是 p53 基因发挥抗癌作用的直接靶

标^[3]。由此可见,Mfn2 基因在肿瘤细胞凋亡过程中扮演着重要角色,调控 Mfn2 表达有可能成为肿瘤治疗的有力手段之一。

四、展 望

近年来许多资料证实,Mfn2 在细胞凋亡中发挥关键作用。由于新的高灵敏度技术的发展,使我们了解到 Mfn2 在内质网-线粒体两者结构上的关联及信号转导中的重要地位。Bcl-2 家族蛋白与 Mfn2 相互作用的发现更进一步加深了人们对 Mfn2 与细胞凋亡之间重要联系的认识。然而,目前 Mfn2 与细胞凋亡的研究主要局限于肿瘤和心血管疾病领域,这种关联是否还存在于其他疾病中值得关注,其确切作用机制亦有待探索。随着研究的不断深入,有关 Mfn2 参与调控细胞凋亡的证据也越来越多,新的问题也随之而来,Mfn2 在不同类型细胞中对凋亡调控作用差异的根本原因何在? Mfn2 调控细胞凋亡的详细分子机制如何? 这些问题的解决对深入理解细胞凋亡时 Mfn2 的变化规律和调控过程极为重要,将会帮助我们更清晰地认识 Mfn2 在疾病发生中的作用及意义,并为相关疾病的治疗提供新的思路和策略。

参考文献

- 1 Suen DF, Norris KL, Youle RJ. Mitochondrial dynamics and apoptosis[J]. Genes Dev, 2008, 22(12):1577-1590
- 2 Chen KH, Guo X, Ma DL, et al. Dysregulation of HSG triggers vascular proliferative disorders[J]. Nat Cell Biol, 2004, 6(9):872-883
- 3 Wang W, Cheng X, Lu J, et al. Mitofusin-2 is a novel direct target of p53[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 400(4):587-592
- 4 赵光举, 卢中秋, 姚咏明. 线粒体融合蛋白 2 研究新进展[J]. 生物化学与生物物理进展, 2010, 37(3):252-260
- 5 赵丽, 周炜, 王四坤, 等. 去除穿膜区序列的线粒体融合素 2 基因通过线粒体凋亡途径促进大鼠血管平滑肌凋亡[J]. 中华心血管病杂志, 2009, 37(7):639-643
- 6 de Brito OM, Scorrano L. Mitofusin 2 tethers endoplasmic reticulum to mitochondria[J]. Nature, 2008, 456(7222):605-610
- 7 Sugioka R, Shimizu S, Tsujimoto Y. Fzo1, a protein involved in mitochondrial fusion, inhibits apoptosis[J]. J Biol Chem, 2004, 279(50):52726-52734
- 8 Wu L, Li Z, Zhang Y, et al. Adenovirus-expressed human hyperplasia suppressor gene induces apoptosis in cancer cells[J]. Mol Cancer Ther, 2008, 7(1):222-232
- 9 Neuspiel M, Zunino R, Gangaraju S, et al. Activated mitofusin 2 signals mitochondrial fusion, interferes with Bax activation, and reduces susceptibility to radical induced depolarization[J]. J Biol Chem, 2005, 280(26):25060-25070
- 10 Jahani-Asl A, Cheung EC, Neuspiel M, et al. Mitofusin 2 protects

cerebellar granule neurons against injury - induced cell death[J]. J Biol Chem, 2007, 282(33):23788 - 23798

- 11 Zhang W, Chen Y, Yang Q, *et al.* Mitofusin - 2 protects against cold stress - induced cell injury in HEK293 cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 397(2):270 - 276
- 12 Arnaud A, Seamus J. Martin. Bcl - 2 family proteins and mitochondrial ssion/fusion dynamics[J]. Cell Mol Life Sci, 2010, 67(10):1599 - 1606
- 13 Karbowski M, Norris KL, Cleland MM, *et al.* Role of Bax and Bak in mitochondrial morphogenesis[J]. Nature, 2006, 443(7112):658 - 662
- 14 Delivani P, Adrain C, Taylor RC, *et al.* Role for CED - 9 and Egl - 1 as regulators of mitochondrial ssion and fusion dynamics[J]. Mol Cell, 2006, 21(6):761 - 773
- 15 Brooks C, Wei Q, Feng L, *et al.* Bak regulates mitochondrial morphology and pathology during apoptosis by interacting with mitofusins [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(28):11649 - 11654
- 16 Guo X, Chen KH, Guo Y, *et al.* Mitofusin 2 triggers vascular smooth muscle cell apoptosis via mitochondrial death pathway[J]. Circ Res, 2007, 101(11):1113 - 1122

- 17 Shen T, Zheng M, Cao C, *et al.* Mitofusin - 2 is a major determinant of oxidative stress - mediated heart muscle cell apoptosis[J]. J Biol Chem, 2007, 282(32):23354 - 23361
- 18 Merkwirth C, Langer T. Mitofusin 2 builds a bridge between ER and mitochondria[J]. Cell, 2008, 135(7):1165 - 1167
- 19 de Brito OM, Scorrano L. Mitofusin - 2 regulates mitochondrial and endoplasmic reticulum morphology and tethering: the role of Ras[J]. Mitochondrion, 2009, 9(3):222 - 226
- 20 Huang P, Yu T, Yoon Y. Mitochondrial clustering induced by overexpression of the mitochondrial fusion protein Mfn2 causes mitochondrial dysfunction and cell death[J]. Eur J Cell Biol, 2007, 86(6):289 - 302
- 21 Jin B, Fu G, Pan H, *et al.* Anti - tumour efficacy of mitofusin - 2 in urinary bladder carcinoma[J]. Med Oncol, 2010, Aug 28. published online
- 22 Wang W, Zhu F, Wang S, *et al.* HSC provides antitumor efficacy on hepatocellular carcinoma both in vitro and in vivo[J]. Oncol Rep, 2010, 24(1):183 - 188

(收稿:2011 - 06 - 15)

葛根素制剂的药理和临床应用及存在问题分析

李伟平 张喜平

葛根素是从中药葛根中提取的一种黄酮类化合物,其化学名为 8 - β - D 葡萄糖吡喃糖 - 4', 7 - 二羟基黄酮,结构见图 1。

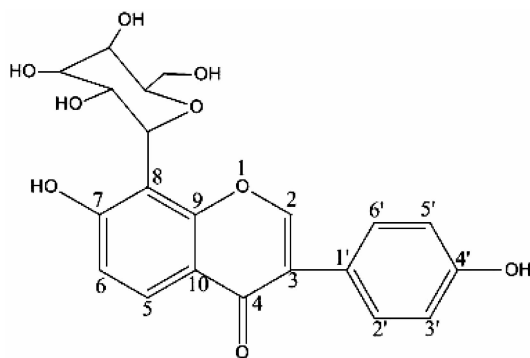


图 1 葛根素结构示意图

现代药理实验研究表明,葛根素具有降血压、扩

张冠脉及脑血管、降低心肌耗氧指数而无明显负性肌力作用、改善脑部微循环、保护缺血心肌等作用,近年来广泛应用于心血管疾病的临床治疗^[1,2]。但葛根素水溶性和脂溶性都不好,口服吸收不完全,生物利用度低,在兔和大鼠体内的绝对生物利用度约为 5% ~ 6%,犬口服葛根素的生物利用度更低,其绝对生物利用度约为 3%,故葛根素往往通过注射给药^[3,4]。目前,葛根素注射剂是临床上应用最多的一种葛根素制剂,虽然理论研究表明其安全性较好,不良反应小,但近年来随着葛根素临床应用的不断扩展,相继发现葛根素注射液存在诸多不良反应,主要表现为药物热反应、变态反应、休克和溶血性反应等,其中溶血性反应往往会导致患者死亡等严重后果,急需改进。本文就葛根素对葛根素的应用及存在问题进行了分析,并就如何提高葛根素的用药安全性进行了探讨^[5]。

一、葛根素的应用

1. 葛根素的药理作用:葛根素可显著扩张冠状动脉和脑血管,具有降血压、抗心肌缺血、抗心律失常、扩张血管、改善微循环、降血脂等作用,陈博^[6]探讨

基金项目:杭州市科技发展计划资助项目(2005224)

作者单位:310053 杭州,浙江中医药大学(李伟平);310006 杭州市第一人民医院普外科(张喜平)

通讯作者:张喜平,电子信箱:zxp99688@vip.163.com